

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-228573

(43)公開日 平成7年(1995)8月29日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 239/94				
A 6 1 K 31/505	A A B			
	A A N			
	A E D			
C 0 7 D 239/70				

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 9 頁)

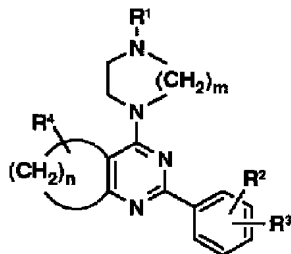
(21)出願番号	特願平6-43076	(71)出願人	000002912 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(22)出願日	平成6年(1994)2月16日	(72)発明者	片岡 昌宏 大阪府吹田市竹見台2丁目1番C9-413号
		(72)発明者	日野 克彦 奈良県生駒郡三郷町城山台3丁目8番11号
		(72)発明者	越智 喜昭 兵庫県三田市富士ヶ丘4丁目7番地の17
		(74)代理人	弁理士 小島 一晃

(54)【発明の名称】 2-フェニルシクロアルカノピリミジン誘導体

(57)【要約】

【構成】 下記化1で表される2-フェニルシクロアルカノピリミジン誘導体及びその製薬学的に許容される酸付加塩類。

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、シクロアルキル（低級）アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基を意味し、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、R<sup>4</sup> は水素原子又は低級アルキル基を意味し、m

は2又は3を意味し、nは3、4、5、6又は7を意味する。〕

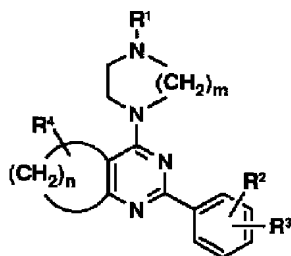
【効果】 本発明の化合物は、セロトニンS<sub>2</sub> 受容体に対して拮抗作用を有するのでセロトニンが関与する中枢神経系の諸疾患の治療薬として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1で表される2-フェニルシクロアルカノピリミジン誘導体及びその製薬学的に許容される酸付加塩類。

【化1】



〔式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、シクロアルキル（低級）アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基を意味し、R² 及びR³ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、R⁴ は水素原子又は低級アルキル基を意味し、mは2又は3を意味し、nは3、4、5、6又は7を意味する。〕

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、セロトニンS₂ 受容体に対する拮抗作用を持つ新規な2-フェニルシクロアルカノピリミジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 米国特許 3,322,759号公報及び 3,346,452号公報には、2-(4-クロロフェニル)-4-N-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、4-N-(2-N, N-ジメチルアミノエチル)アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン等の5, 6-低級アルキレンピリミジン誘導体が鎮痛作用を有すると記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 セロトニンS₂ 受容体に対して強い拮抗作用を有する化合物は、精神分裂病の陰性症状に有効で錐体外路系副作用の少ない抗精神病薬になり得る可能性があるばかりでなく [Bleich, A.ら: Schizophr. Bull., 14 (2), 297-315 (1988)参照]、セロトニンが関与するその他の中枢神経系の諸疾患、例えば不安症、うつ病、パーキンソン病、睡眠障害の治療剤として有用であることが期待される。

【0004】 本発明者らは、セロトニンS₂ 受容体に対して強い拮抗作用を有する新規化合物を得べく鋭意研究を重ねた結果、ピリミジン環の4位にピペラジン又はホモピペラジン部分を、2位に置換又は非置換フェニル基を導入した2-フェニルシクロアルカノピリミジン誘

2

導体がこの目的に合致することを見出し、本発明を完成した。

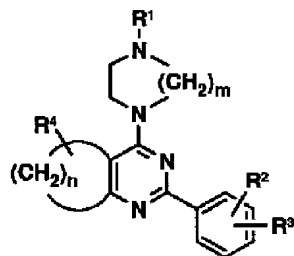
【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明によれば、下記式(I)で表される2-フェニルシクロアルカノピリミジン誘導体及びその製薬学的に許容される酸付加塩類が提供される。

【0006】

【化2】

10



(I)

【0007】 〔式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシ（低級）アルキル基、シクロアルキル（低級）アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基を意味し、R² 及びR³ は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、R⁴ は水素原子又は低級アルキル基を意味し、mは2又は3を意味し、nは3、4、5、6又は7を意味する。〕

【0008】 式(I)で表される化合物の製薬学的に許容される酸付加塩類としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩及びマレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。式(I)で表される化合物及びその酸付加塩類は水和物及び／又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物も本発明の化合物に包含される。

【0009】 式(I)においてR⁴ が低級アルキル基の場合には、少なくとも1個の不斉炭素原子が存在し、また、R¹、R² 及びR³ の種類によっては不斉炭素原子が存在することがある。これらの場合、式(I)の化合物は2種以上の立体異性体の形で存在し得る。これらの立体異性体、その混合物及びラセミ体は本発明の化合物に包含される。

【0010】 本明細書における用語を以下に説明する。

【0011】 低級アルキル基、低級アルキル部分及び低級アルコキシ基は炭素原子数1~6のものを意味し、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。「低級アルキル基」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。「シクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、

3

シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。「ヒドロキシ（低級）アルキル基」とは、炭素原子数2～6のアルキル基の1位以外の炭素原子がヒドロキシ基で置換されたものを意味し、例えば、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等が挙げられる。「シクロアルキル（低級）アルキル基」とは、上述のシクロアルキル基で置換されている低級アルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロペンチルエチル、3-シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。「低級アルコキシ基」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ等が挙げられる。「モノもしくはジ低級アルキルアミノ基」の具体例としては、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等が挙げられる。

【0012】「非置換もしくは置換フェニル基」とは、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、ニトロ及びシアノから選ばれる1又は2個で置換されていてもよいフェニル基を意味し、具体例としては、フェニル、2-、3-もしくは4-フルオロフェニル、2-、4-、2-、6-もしくは3-、4-ジフルオロフェニル、2-、3-もしくは4-クロロフェニル、2-、3-もしくは4-プロモフェニル、2-、3-もしくは4-メチルフェニル、2-、3-もしくは4-メトキシフェニル、2-、3-もしくは4-アミノフェニル、2-、3-もしくは4-メチルアミノフェニル、2-、3-もしくは4-ジメチルアミノフェニル、2-、3-もしくは4-ニトロフェニル、2-、3-もしくは4-シアノフェニル等が挙げられる。「非置換もしくは置換フェニル（低級）アルキル基」とは、上述の非置換もしくは置換フェニル基で置換されている低級アルキル基を意味し、具体例としては、ベンジル、2-、3-もしくは4-フルオロベンジル、2-、4-、2-、6-もしくは3-、4-ジフルオロベンジル、2-、3-もしくは4-クロロベンジル、2-、3-もしくは4-プロモベンジル、2-、3-もしくは4-メチルベンジル、2-、3-もしくは4-メトキシベンジル、2-、3-もしくは4-アミノベンジル、2-、3-もしくは4-メチルアミノベンジル、2-、3-もしくは4-ジメチルアミノベンジル、2-、3-もしくは4-ニトロベンジル、2-、3-もしくは4-シアノベンジル、2-（4-フルオロフェニル）エチル、2-（2-、4-ジフルオロフェニル）エチル、2-（3-クロロフェニル）エチル、2-（4-ニトロフェニル）エチル、2-（4-アミノフェニル）エチル、2-（4-ジメチルアミノフェニル）エチル、2-（3-シアノフェニル）エチル、3-（2-メトキシフェニル）プロピル等が挙げられる。

【0013】本発明の化合物のうちで好適なものは、式

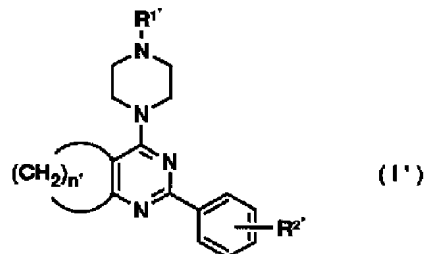
4

(I)において $R^2$ 及び $R^3$ が同一又は異なって水素原子又はハロゲン原子であり、 $n$ が3、4、5又は6である化合物及びその製薬学的に許容される酸付加塩類である。

【0014】本発明の化合物のうちでさらに好適なものは、下記式(I')で表される化合物及びその製薬学的に許容される酸付加塩類である。

【0015】

【化3】



【0016】(式中、 $R^{1'}$ は水素原子、メチル基、エチル基又は2-ヒドロキシエチル基を意味し、 $R^{2'}$ は水素原子又はフッ素原子を意味し、 $n'$ は4、5又は6を意味する。)

【0017】更に好適な化合物は、式(I')において $R^{1'}$ が水素原子又はメチル基であり、 $R^{2'}$ が4位のフッ素原子であり、 $n'$ が4又は5である化合物及びその製薬学的に許容される酸付加塩類である。

【0018】特に好適な化合物の具体例としては、次の化合物及びその製薬学的に許容される酸付加塩類が挙げられる。

【0019】2-（4-フルオロフェニル）-4-（4-メチル-1-ピペラジニル）-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、

【0020】2-（4-フルオロフェニル）-4-（1-ピペラジニル）-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン及び

【0021】2-（4-フルオロフェニル）-4-（4-メチル-1-ピペラジニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン。

【0022】本発明に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて次の化合物及びその製薬学的に許容される酸付加塩類が挙げられる。

【0023】2-（4-フルオロフェニル）-4-（4-プロピル-1-ピペラジニル）-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、4-（4-シクロヘキシル-1-ピペラジニル）-2-（4-フルオロフェニル）-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、4-（4-シクロヘキシルメチル-1-ピペラジニル）-2-（4-フルオロフェニル）-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、

【0024】2-（2-、4-ジフルオロフェニル）-4

5

— (4-メチル-1-ピペラジニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、2-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 4-(1-ピペラジニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、2-(2, 6-ジフルオロフェニル) - 4-(4-メチル-1-ピペラジニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、2-(2, 6-ジフルオロフェニル) - 4-(1-ピペラジニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、

【0025】 2-(4-クロロフェニル) - 4-(4-メチル-1-ピペラジニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、2-(4-クロロフェニル) - 4-(1-ピペラジニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、2-(4-メトキシフェニル) - 4-(4-メチル-1-ピペラジニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、2-(4-メトキシフェニル) - 4-(1-ピペラジニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、

【0026】 2-(4-フルオロフェニル) - 4-(4-メチル-1-ホモピペラジニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、2-(4-フルオロフェニル) - 4-(1-ホモピペラジニル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン、

【0027】 4-(4-シクロヘキシル-1-ピペラジニル) - 2-(4-フルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、2-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 4-(4-メチル-1-ピペラジニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、2-(4-メトキシフェニル) - 4-(1-ピペラジニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、2-(4-フルオロフェニル) - 4-(4-メチル-1-ホモピペラジニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、

【0028】 2-(4-フルオロフェニル) - 6-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン及び2-(4-フルオロフェニル) - 8-メチル-4-(1-ピペラジニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン。

【0029】 本発明の化合物は例えば以下の方法により製造することができる。

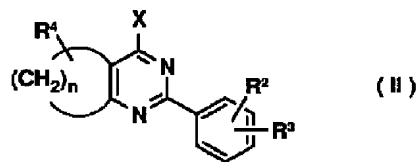
【0030】 製法 (a) —

式 (I) の化合物は下記式 (II)

【0031】

【化4】

6

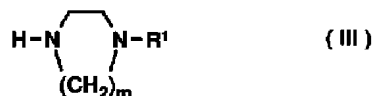


(II)

【0032】 (式中、Xは脱離原子又は脱離基を意味し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びnは前掲に同じものを意味する。) で表される化合物と下記式 (III)

【0033】

【化5】



(III)

【0034】 (式中、R<sup>1</sup>及びmは前掲に同じものを意味する。) で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0035】 式(II)においてXで表される脱離原子又は脱離基とは、反応条件下に式(III)の化合物のNH部分の水素原子と共にHXの形で脱離し得る原子又は基を意味し、例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メチルチオ、エチルチオのような低級アルキルチオ基、メタンスルホニルのような低級アルキルスルホニル基、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのようなトリハロゲンメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0036】 式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物との反応は、無溶媒下又は適当な溶媒中、常圧又は加圧下に行われる。

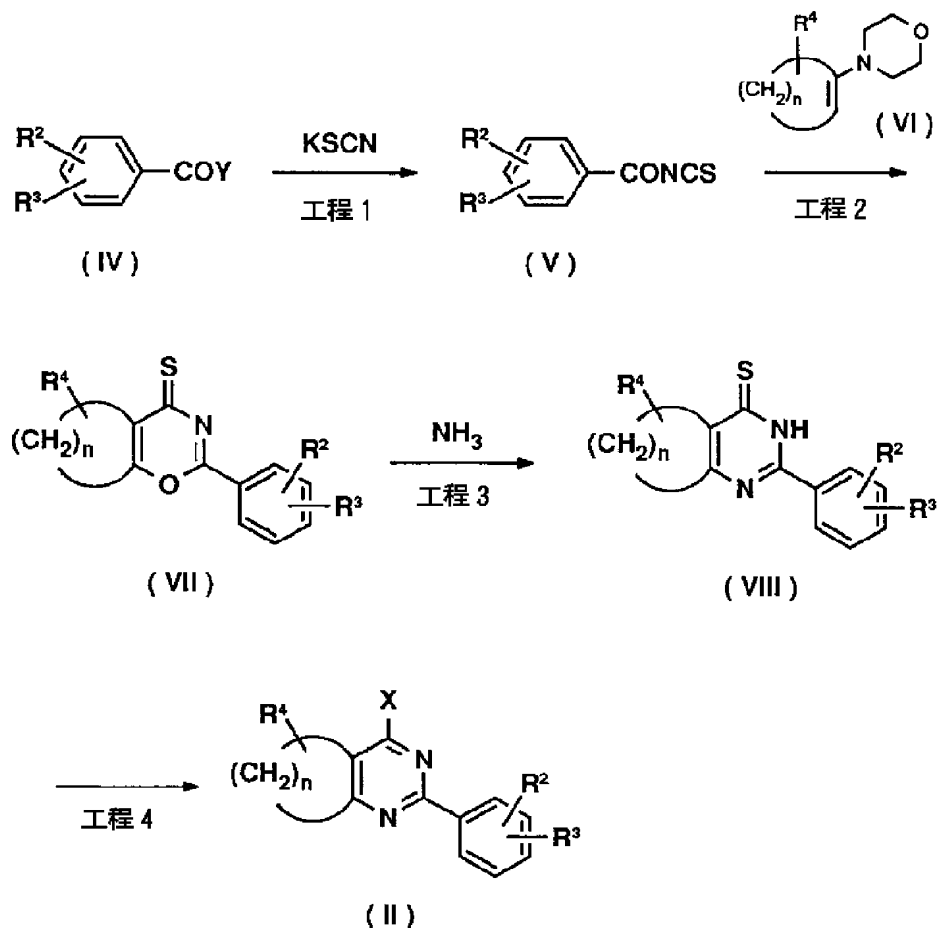
【0037】 溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノールのようなアルコール類、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、トリエチルアミンのような第三アミンが挙げられるが、式(III)化合物の過剰量で兼ねることもできる。なお、式(II)においてXが塩素又は臭素である化合物を用いるときは、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムのようなアルカリ金属ヨウ化物を添加することにより反応は円滑に進行する。また、式(III)で表される化合物が水和物の形で存在する場合には、その形で使用することもできる。反応温度は通常 40 ~ 200 °C である。

【0038】原料化合物(III)は市販されているか、あるいはピペラジン又はホモピペラジンを出発物質として常法により製造することができる。また、原料化合物(I)は、例えば下記化6で示される方法により製造するこ\*

\*とができる。

【0039】

【化6】



【0040】(式中、Yは塩素原子又は臭素原子を意味し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、X及びnは前掲に同じものを意味する。)

【0041】工程1は、Ambelang, J. C. とJohnson, T. B.の方法[J. Am. Chem. Soc., 61, 632 (1939)]又はこれに準じた方法により行うことができる。即ち、式(IV)の化合物と当量のチオシアン酸カリウムとをトルエンのような芳香族炭化水素類中、40~150℃で反応させることにより式(V)の化合物を得ることができる。なお、式(IV)の化合物は市販されているか、あるいは自体公知の方法により容易に製造することができる。

【0042】工程2は、Huenig, S.とHuebner, K.の方法[Chem. Ber., 95, 937 (1962)]又はこれに準じた方法により行うことができる。即ち、式(V)の化合物と式(VI)の化合物とをクロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類中、氷冷下に反応させた後、加熱することにより行われる。なお、式(VI)の化合物は市販されているか、あるいは自体公知の方法により容易に製造するこ

とができる。

【0043】工程3及び工程4は、Carney, R. W. J.らの方法[J. Org. Chem., 29, 2887(1964)]又はこれに準じた方法により行うことができる。即ち、式(VII)の化合物をエタノール等の低級アルコールに溶解し、アンモニアガスを吹き込んだのち加熱することにより行われる。

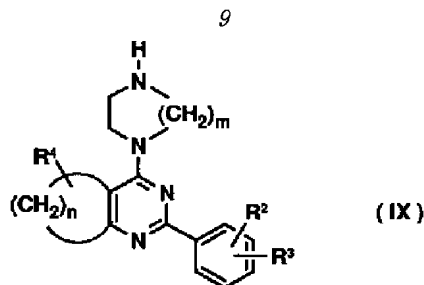
【0044】工程4における式(VIII)の化合物から式(II)の化合物への変換は、オキシ塩化リン、三臭化リン、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等を用い加熱することにより行われる。

【0045】製法(b)――

本発明の化合物(I)(但し、水素原子及び非置換もしくは置換フェニル基である場合を除く)は下記式(IX)

【0046】

【化7】



【0047】(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 及び $n$ は前掲に同じものを意味する。)で表される化合物と下記式 (X)

【0048】

【化8】



【0049】(式中、 $Z$ はアルコールの反応性エステル残基を意味し、 $R^{11}$ は水素原子及び非置換もしくは置換フェニル基以外の前掲 $R^1$ と同じものを意味する。)で表される化合物とを反応させることによって製造することができる。

【0050】上記式(X)において $Z$ で表されるアルコールの反応性エステル残基としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0051】式(IX)で表される化合物と式(X)で表される化合物との反応は、通常、適当な溶媒中で行われ、溶媒の具体例としては、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトンのようなケトン類、ジオキサンのようなエーテル類、アセトニトリル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミドが挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、上記製法(a)で述べた具体例をそのまま挙げる事ができる。反応温度は通常30~150℃である。

【0052】式(IX)で表される化合物は上記製法(a)により得ることができる。また、式(X)で表される化合物は市販されているか、あるいは自公知の方法により容易に製造することができる。

【0053】なお、 $R^1$ がアミノフェニル基又はアミノフェニル(低級)アルキル基である式(I)の化合物は、上記製法(a)又は(b)により得られる $R^1$ がニトロフェニル基又はニトロフェニル(低級)アルキル基である式(I)の化合物を常法により還元することによっても製造することができる。

【0054】前記各製法により得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により単離・精製することができる。式(I)の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩類に導くことができる。

【0055】

10

【作用】本発明の化合物の作用の特徴を明らかにするために、以下に本発明の代表的化合物のセロトニン $S_2$ 受容体結合試験の結果を示す。

【0056】試験例1——セロトニン $S_2$ 受容体結合作用(in vitro)レセプターバインディングアッセイ——Leysen, J. E. ら[Mol. Pharmacol., 21, 301(1982)参照]の方法に準拠し、セロトニン $S_2$ 受容体結合試験を行った。

【0057】受容体標本としてラット脳より調製した粗シナプトゾーム膜分画を、また、標識リガンドとして、 $[^3H]$ ケタンセリンを用いた。

【0058】受容体標本とそれぞれの標識リガンドを含む緩衝液(最終容量1ml)を種々の濃度の試験化合物存在下で一定時間インキュベートした後、受容体に結合した放射性リガンドをセルハーベスター(ブランデル社製)を用いてフィルター上に分離した。フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターにより測定して全結合量を求めた。また、同時に測定した非標識リガンド(メチセルジド)過剰存在下での結合量を非特異的結合量とし、これを全結合量から差し引くことにより特異的結合量を求めた。

【0059】試験化合物が標識リガンドの特異的結合を50%抑制する濃度( $IC_{50}$ )をプロビット法により算出した。結果を表1に示す。

【0060】

【表1】

セロトニン $S_2$ 受容体結合作用	
試験化合物	$IC_{50}$ (nM)
2*	24.1
6	7.5
7	23.2

\* 実施例2の化合物を意味する(以下同じ)。

【0061】式(I)の化合物及びその製薬学的に許容される塩類(以下、「本発明の化合物」と称することも有する)は、セロトニン $S_2$ 受容体に対して強い拮抗作用を有するので、精神分裂病の陰性症状に有効で錐体外路系副作用の少ない新しいタイプの抗精神病薬として有用であるばかりでなく、セロトニンが関与するその他の中枢神経系の諸疾患、例えば不安症、うつ病、パーキンソン病、睡眠障害の治療薬としても有用である。

【0062】本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよいが、経口投与が好ましい。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.05~50mg/kg/日、好ましくは0.05~5mg/kg/日である。

【0063】本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

【0064】剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。これらの製剤は、本発明の化合物を0.1%以上、好ましくは1~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

#### 【0065】

【実施例】本発明を更に具体的に説明するために、以下に参考例及び実施例を挙げるが、本発明はこれら実施例等に限定されるものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

#### 【0066】参考例1——

4-フルオロベンゾイルイソチオシアネートの製造：

【0067】塩化4-フルオロベンゾイル50 g、チオシアン酸カリウム33.7 g及び乾燥トルエン80 mlの混合物を8時間加熱還流した。冷後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧で濃縮した。残留物を減圧蒸留で精製して目的物52.6 gを得た。沸点 93℃/3 mmHg

#### 【0068】参考例2——

2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10, -ヘキサヒドロ-4H-シクロオクタ[e]-1, 3-オキサジン-4-チオンの製造：

【0069】4-フルオロベンゾイルイソチオシアネート37.1gをクロロホルム60 mlに溶解し、これに1-モルホリノシクロオクテン20 gのクロロホルム20 ml溶液を攪拌下、反応温度を5℃以下に保ちながら滴下した。

滴下終了後、反応温度が上昇しなくなるまで室温で攪拌後、さらに2時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物10gを得た。融点 104~105℃

#### 【0070】参考例3及び4——

参考例2における1-モルホリノシクロオクテンの代わりに、参考例3では1-モルホリノシクロヘプテンを、参考例4では1-モルホリノシクロヘキセンを用い、それぞれ参考例2と同様に反応・処理し、生成物をエタノールから再結晶して以下の化合物を得た。

#### 【0071】(参考例3)——

2-(4-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロシクロヘプタ[e]-1, 3-オキサジン-4-チオン：融点 139~140℃

#### 【0072】(参考例4)——

2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-チオン：融点 149~151℃

#### 20 【0073】参考例5——

2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4(3H)-シクロオクタピリミジンチオンの製造：

【0074】2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H-シクロオクタ[e]-1, 3-オキサジン-4-チオン10 gとエタノール200 mlの混合物にアンモニアガスを30分間吹き込んだ後、80℃で30分間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して目的物9.2 gを得た。融点 189~192℃

30

#### 【0075】参考例6及び7——

参考例5における2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H-シクロオクタ[e]-1, 3-オキサジン-4-チオンの代わりに、参考例6では2-(4-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロシクロヘプタ[e]-1, 3-オキサジン-4-チオンを、参考例7では2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-1, 3-ベンゾオキサジン-4-チオンを用い、それぞれ参考例5と同様に反応・処理し、生成物をエタノールから再結晶して以下の化合物を得た。

#### 【0076】(参考例6)——

2-(4-フルオロフェニル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-シクロヘプタピリミジン-4-チオン：融点 190~192℃

#### 【0077】(参考例7)——

2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4(3H)-キナゾリンチオン：融点 198~201℃

50

#### 【0078】参考例8——

13

4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタピリミジンの製造:

【0079】2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4(3H)-シクロオクタピリミジンチオン9.2 g とオキシ塩化リン28 ml の混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した後、氷水を加えて攪拌した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をエタノールから再結晶して目的物8.4 g を得た。融点 104~105℃

【0080】参考例9及び10——

参考例8における2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4(3H)-シクロオクタピリミジンチオンの代わりに、参考例9では2-(4-フルオロフェニル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-シクロヘプタピリミジン-4-チオンを、参考例10では2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4(3H)-キナゾリンチオンを用い、参考例8と同様に反応・処理し、生成物をエタノールから再結晶して以下の化合物を得た。

【0081】(参考例9)——

4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン: 融点 82~83℃

【0082】(参考例10)——

4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン: 融点 96~97℃

【0083】実施例1——

2-(4-フルオロフェニル)-4-(1-ピペラジニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタピリミジンの製造:

【0084】4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタピリミジン2.5 g、無水ピペラジン2.2 g 及びジメチルスルホキシド5 mlの混合物を110℃で1時間加熱還流した。反応混合物を水に加え、析出した結晶を濾取した後、水洗し、得られた粗結晶を20%塩酸に溶解した後、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮し、残留物をアセトニトリルから再結晶して目的物1.3 g を得た。融点 126~127℃

【0085】実施例2~4——

実施例1における4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタピリミジンの代わりに、実施例2では4-クロ

14

ロ-2-(4-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジンを、実施例3では4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン、実施例4ではJ. Org. Chem., 29, 2887 (1964) に記載の方法に従って製造した4-クロロ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンを用い、それぞれ実施例1と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

【0086】(実施例2)——

2-(4-フルオロフェニル)-4-(1-ピペラジニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン: 融点 113~115℃ (アセトニトリルから再結晶)

【0087】(実施例3)——

2-(4-フルオロフェニル)-4-(1-ピペラジニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン: 融点 145~146℃ (エタノールから再結晶)

【0088】(実施例4)——

2-フェニル-4-(1-ピペラジニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン: 融点 255~263℃ (分解) (エタノールから再結晶)

【0089】実施例5——

2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタピリミジンの製造:

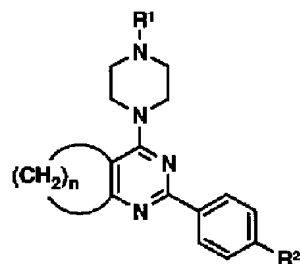
【0090】4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタピリミジン2 g とN-メチルピペラジン2.1 g の混合物を110℃で3時間加熱攪拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加えてクロロホルム層を分取し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をエタノールから再結晶して目的物1.4 g を得た。融点 133~134℃

【0091】実施例6~13——

対応する原料化合物を用い、実施例5と同様に反応・処理し、生成物をエタノールから再結晶して化9で表される表2の化合物を得た。

【0092】

【化9】



【0093】

【表2】



実施例	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 (°C)
6	5	Me	F	141 ~142
7	4	Me	F	144 ~145
8	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	F	119 ~120
9	4	CH <sub>2</sub> Ph	F	149 ~150
10	4	Me	H	125 ~126
11	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	114 ~115
12	4	CH <sub>2</sub> Ph	H	131 ~132
13	4	Ph	H	151 ~152

Me: メチル基、Ph: フェニル基

【0094】実施例14—

2-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(2-(4-ニトロフェニル)エチル)-1-ピペラジニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンの製造:

【0095】2-(4-フルオロフェニル)-4-(1-ピペラジニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン2.5g、臭化p-ニトロフェネチル25g、炭酸カリウム3.3g及びアセトニトリル100mlの混合物を27時間加熱還流させた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1)の混液で溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物2.0gを得た。融点 150~153℃

【0096】実施例15—

[4-(2-(4-アミノフェニル)エチル)-1-ピペラジニル]-2-(4-フルオロフェニル)-4-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリンの製造:

【0097】2-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(2-(4-ニトロフェニル)エチル)-1-ピペラ

ジニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン1.3g、酢酸8ml及び5%パラジウム炭素の混合物を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。濾液を減圧で濃縮後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした。これをクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1)の混液で溶出・精製し、エタノールから再結晶して目的物0.5gを得た。融点 157~159℃

【0098】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の化合物は、セロトニンS<sub>2</sub>受容体に対して強い拮抗作用を有するので、精神分裂病の陰性症状に有効で錐体外路系副作用の少ない抗精神病薬として有用であるばかりでなく、セロトニンが関与するその他の中枢神経系の諸疾患、例えば不安症、うつ病、パーキンソン病、睡眠障害等の治療薬としても有用である。

**2-PHENYLCYCLOALKANOPYRIMIDINE DERIVATIVE**

**Patent number:** JP7228573  
**Publication date:** 1995-08-29  
**Inventor:** KATAOKA MASAHIRO; HINO KATSUHIKO;  
OCHI YOSHIKI  
**Applicant:** DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO  
**Classification:**  
**- international:** **C07D239/70; A61K31/505; A61K31/517;**  
**A61P25/00; A61P25/18; A61P43/00;**  
**C07D239/94; A61K31/505; A61K31/517;**  
**A61P25/00; A61P43/00; C07D239/00;**  
(IPC1-7): C07D239/94; A61K31/505;  
C07D239/70  
**- european:**  
**Application number:** JP19940043076 19940216  
**Priority number(s):** JP19940043076 19940216

[Report a data error here](#)

**Abstract of JP7228573**

**PURPOSE:**To obtain a new compound having a strong antagonistic effect on serotonin S2 receptor, therefore, effective for negative symptoms of schizophrenia and useful as an antipsychotic agent reduced in extrapyramidal side effects and a therapeutic agent for anxiety syndrome, depression, etc. **CONSTITUTION:**A compound of formula I [R<1> is H, a lower alkyl, phenyl, etc.; R<2> and R<3> are each H, a halogen, a lower alkyl, etc.; R<4> is H or a lower alkyl; (m) is 2 or 3; (n) is 3 or 7] and its salt, e.g. 2-(4-fluorophenyl)-4-94-methyl-1-piperazinyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidine. This compound is synthesized by reacting a compound of formula II (X is an eliminable atom or an eliminable group) with a compound of formula III generally at 40 to 200 deg.C under ordinary pressure or applied pressure. In addition, the raw material compound of formula II is obtained, e.g. by using a compound of formula IV (Y is Cl or Br) as the starting raw material.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide